

1/9/1
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

AA

002512268

WPI Acc No: 1980-30292C/198017

2-Substd. adenosine derivs. for enzyme action research - can be prep'd. by
reacting 2-cyano-adenosine cpd. with alkoxide and opt. hydrolysis of
prod. with acid

Patent Assignee: YAMASA SHOYU KK (YAMS)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 55036419	A	19800314				198017 B
JP 88003875	B	19880126				198807

Priority Applications (No Type Date): JP 78109655 A 19780908

Abstract (Basic): JP 55036419 A

2-Substd. adenosine derivs. of formula (I) where R1 is O or imino
and R2 is alkoxy, hydroxy or amino.

Process for producing 2-substd. adenosine derivs. comprises
treating 2-cyanoadenosine of formula (II) with alkoxide to give
adenosine-2-carboxymidic acid alkyl ester of formula (Ia) In the
formulae, Y and Z are H or protective gp.; R2a is alkoxy. The resultant
substance (Ia) can be hydrolysed with acid to give
adenosine-2-carboxylic acid alkyl ester of formula (Ib) where R2a is
alkoxy.

The derivs. have resistance to adenosine deaminase and they are
useful as reagents for biochemical research of synthetic substitute
etc., in relation to biochemical or pharmaceutical research on
enzymatic action of enzyme concerning nucleic acid-related substances
in living bodies. Some of 2-derivs. have physiological activity such as
adenosine deaminase-inhibiting action, coronary vasodilative action,
blood platelet agglutination-inhibiting action and antiviral action.
They are useful as intermediates for the synthesis of 2-c substd.
adenosine derivs.

Title Terms: SUBSTITUTE; ADENOSINE; DERIVATIVE; ENZYME; ACTION; RESEARCH;
CAN; PREPARATION; REACT; CYANO; ADENOSINE; COMPOUND; ALKOXIDE; OPTION;
HYDROLYSIS; PRODUCT; ACID

Index Terms/Additional Words: PHARMACEUTICAL; BIOCHEMICAL

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): C07H-019/16; C12Q-001/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B03; B12-A06; B12-F02; B12-F07; B12-G01;
B12-H02; B12-K04

Chemical Fragment Codes (M1):

01 V761 D931 F113 L810 L310 L320 L340 L350 H122 H123 H201 J111 J311
H401 H481 H422 H423 H424 J211 H581 M232 M233 M331 M333 P210 P434
M511 M521 M530 M540 P523 P528 P610 P813 M710 P831 P832 M412 M902

Chemical Fragment Codes (M2):

02 K0 H1 H2 H4 M210 M220 M225 M226 M231 M232 M233 M270 M281 M311 M332
M331 M321 M280 M342 M340 M370 M391 D931 F113 L810 L310 L320 L340
L350 H122 H123 H201 J111 J311 H401 H481 H422 H423 H424 J211 H581
P210 P434 M511 M521 M530 M540 P523 P528 P610 P813 M710 P831 P832
M412 M902

?

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-36419

⑤ Int. Cl.³
C 07 H 19/16
// C 12 Q 1/00

識別記号

庁内整理番号
7252-4C
7349-4B

⑬ 公開 昭和55年(1980)3月14日

発明の数 5
審査請求 未請求

(全 6 頁)

AQ

⑤2-置換アデノシン誘導体およびその製造法

36番地合同宿舎402-12

②特 願 昭53-109655

⑦発 明 者 松田彰

小樽市住ノ江2丁目1番20号

②出 願 昭53(1978)9月8日

⑦発 明 者 野本裕二

札幌市豊平区平岸888番地小山
荘

特許法第30条第1項適用 昭和53年4月4日

発行日本薬学会講演要旨集に発表

⑦発 明 者 上田亨

⑦出 願 人 ヤマサ醤油株式会社

銚子市新生2丁目550番地

札幌市中央区宮の森3条10丁目

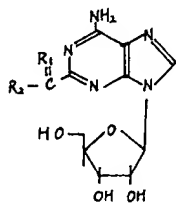
明 細 書

1. 発明の名称

2-置換アデノシン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

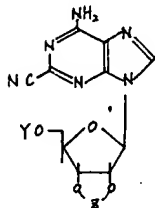
1) 一般式 [I]



[I]

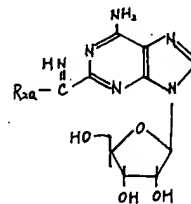
〔式中、R₁は酸素原子またはイミノ基、R₂はアルコキシ基、ハロロキシ基またはアミノ基を示す。〕で表わされる2-置換アデノシン誘導体。

2) 一般式 [II]



[II]

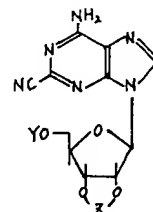
〔式中、YおよびZは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表わされる2-シアノアデノシンとアルコキシ基を有する一般式 [Ia]



[Ia]

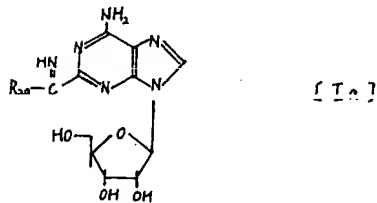
〔式中、R_{2a}はアルコキシ基を示す。〕で表わされるアデノシン-2-カルボキシミド酸アルキルエステルを特徴とする2-置換アデノシン誘導体の製造法。

3) 一般式 [II]

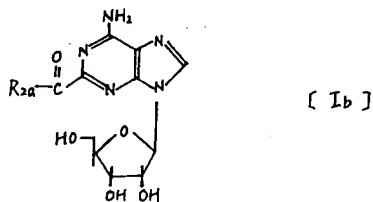


[II]

〔式中、YおよびZは水素原子または保護基を示す。〕で表わされる2-シアノアデノシンとアルコキシドを反応させて一般式〔Ia〕



〔式中、R2aはアルコキシ基を示す。〕で表わされるアデノシン-2-カルボキシミド酸アルキルエステルを得、次にこれを酸により加水分解して一般式〔Ib〕

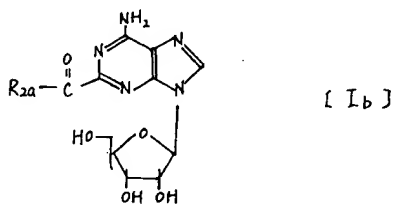


〔式中、R2aは前記と同変数。〕で表わされる

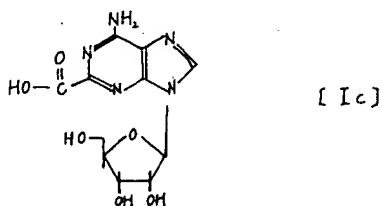
(注)

3

されるアデノシン-2-カルボキシミド酸アルキルエステルを得、次にこれを酸により加水分解して一般式〔Ib〕



〔式中、R2aはアルコキシ基を示す。〕で表わされるアデノシン-2-カルボキシミド酸アルキルエステルを得、さらにこれをアルカリにより加水分解して構造式〔Ic〕



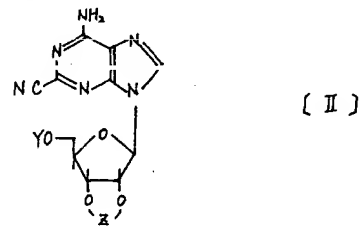
で表わされるアデノシン-2-カルボキシミド酸または

(注)

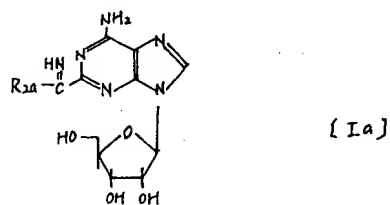
5

アデノシン-2-カルボキシミド酸アルキルエステルを得ることを特徴とする2-置換アデノシン誘導体の製造法。

4) 一般式〔II〕



〔式中、YおよびZは水素原子または保護基を示す。〕で表わされる2-シアノアデノシンとアルコキシドを反応させて一般式〔Ia〕



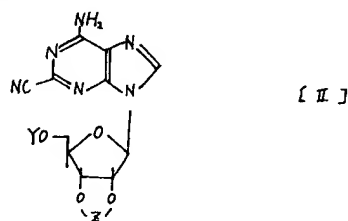
〔式中、R2aはアルコキシ基を示す。〕で表わ

(注)

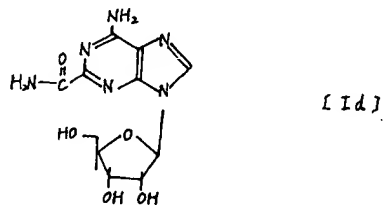
4

は、そのアルカリ塩を得ることを特徴とする2-置換アデノシン誘導体の製造法。

5) 一般式〔II〕



〔式中、YおよびZは水素原子または保護基を示す。〕で表わされる2-シアノアデノシンとアルカリにより加水分解して構造式〔Id〕



で表わされるアデノシン-2-カルボキシミド酸を得ることを特徴とする2-置換アデノシン誘導体の製造法。

(注)

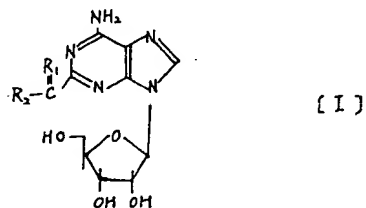
6

体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規な2-置換アデノシン誘導体およびその製造法に関するものである。

本発明化合物は、一般式〔I〕

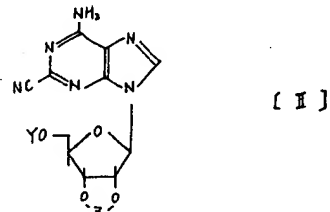


で表わされる化合物群である。式中、R₁は酸素原子またはイミノ基を示し、R₂はメトキシ、エトキシ、プロポキシなどのアルコキシ基、ヒドロキシ基またはアミノ基を示す。これらの化合物群は、アデノシンデアミナーゼに対して抵抗性を有し、これら生体内の核酸関連物質代謝に関与する酵素類の酵素作用を生化学的あるいは製薬化学的に研究する上で有用な合成基質などの生化学研究用試薬として有用である。また、2-置換アデノシ

7

ン誘導体は、アデノシンデアミナーゼ阻害作用、冠状血管拡張作用、血小板凝集阻害作用、抗ウイルス作用などの生理活性を有するものがあり、これらの生理活性が期待される2-置換アデノシン誘導体の合成中間体としての用途も有する。たとえば、このカルボン酸体からは抗ウイルス活性を有するヌクレオチルアデノシンを合成することができ、

●本発明化合物の合成のための出発原料化合物は、13別添
一般式〔II〕

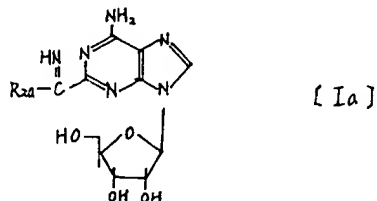


で表わされる2-シアノアデノシンである（以下化合物〔II〕と総称するところがある）。式中のYおよびXは、水素原子および同一のものしくは相異なる保護基を示し、保護基の具体例としては、アセチル、ベンゾイルなどのアシル基、イソ

8

プロピリデン、エチリデンなどのアルキリデン基など、化合物〔II〕の合成反応に好適な化合物が挙げられる。化合物〔II〕は、新規化合物であり、ヌクレオチルアデノシンを50%酢酸溶液中で過マンガン酸カリウムで酸化することにより得られるヌクレオチルアデノシンを、非プロトン性極性溶媒中、シアニドアニオンと反応させる方法により調製することができる。

本発明化合物のうち一般式〔Ia〕

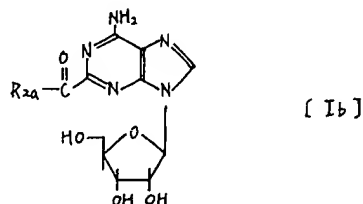


〔式中、R_{2a}は、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどのアルコキシ基を示す。〕で表わされるアデノシン-2-カルボキシミド酸アルキルエステルは、化合物〔II〕にアルコキシドを作用させることにより得ることができる。アルコキシドとし

9

ては、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシドなどが挙げられ、反応溶媒としてメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類などが適用される。反応条件には特に限定されず、たとえば室温下、数〜十数時間の条件で反応は完結する。

本発明化合物のうち、一般式〔Ib〕

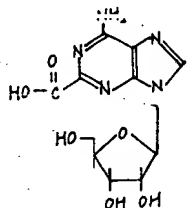


〔式中、R_{2a}は、前記と同意義。〕で表わされるアデノシン-2-カルボン酸アルキルエステルは、一般式〔Ia〕のアデノシン-2-カルボキシミド酸アルキルエステルを酸性条件下で加水分解することにより合成することができる。この加水分解反応においては、酸としてたとえば塩酸、硫酸、

10

過塩素酸など、反応溶媒としては、水、水-メタノール、水-エタノールなどが適用される。反応条件については、たとえば1N塩酸を用いた場合、0℃～室温、十数分～数時間の条件が採用される。

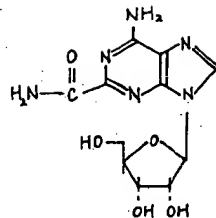
本発明化合物のうち、構造式 [Ic]



[Ic]

で表わされるアデノシン-2-カルボン酸またはそのアルカリ塩は、一般式 [Ib] のアデノシン-2-カルボン酸アルキルエステルをアルカリ（たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）により加水分解する方法により得ることができる。反応条件については、たとえばアルカリとして1N水酸化ナトリウムを用いた場合、室温、10分～数時間の条件である。

本発明化合物のうち、構造式 [Id]



[Id]

11

で表わされるアデノシン-2-カルボキサミドは、化合物 [II] をアルカリで加水分解することにより得ることができる。アルカリとしては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが用いられ、反応溶媒として、水、アルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが適用される。たとえば、1N水酸化ナトリウムを用いた場合、室温、数日の反応条件で反応は完了する。

これらの本発明化合物は、その合成液からそれぞれ常法により単離精製される。たとえば吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、再結晶などを適宜に選択して実施すればよい。

以下、本発明の実施例および本発明方法における原料化合物の調製法を示す参考例を挙げ、より具体的に説明する。

参考例 1

2-メチルチオアデノシン 238 mg をグリジン 10 ml に溶解させ、これに無水酢酸を加え、室温下 1.5 時間攪拌反応させた。反応液に水を加え、

12

濃縮乾固し、この留去を数回繰り返す。残渣をエタノール-水から結晶化して、2', 3', 5'-O-トリアセチル-2-メチルチオアデノシン 281 mg を得た（収率 84%）。

融点 185～186℃

元素分析 $C_{17}H_{21}N_5O_7S$ として

計算値 C, 46.44; H, 4.83; N, 15.94; S, 7.29

実測値 C, 46.28; H, 4.76; N, 15.84; S, 7.35

紫外線吸収スペクトル mm (E)

$\lambda_{max}^{H_2O}$ 274 (14300), 235.5 (21150)

$\lambda_{min}^{H_2O}$ 251 (8400), 217 (10300)

λ_{max}^{IN-HCl} 282 (5h) (13000), 270.5 (16300),

220 (5h) (16400)

λ_{min}^{IN-HCl} 242 (4750)

質量分析スペクトル

m/e 439 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm

7.78 (s, 1, 8-H)

6.05 (bs, 4, 6-NH₂, 1'-H, 2'-H)

5.74 (m, 1, 3'-H)

14

4.42 (bs, 3, 4', 5'-H)

2.57 (s, 3, SCH₃)

2.14, 2.11, 2.06 (s, 3+3+3, アセチル)

Z', 3', 5'-O-トリアセチル-2-メチルチオアデノシン225mgを50%酢酸10mlに溶解させ、これに氷冷下過マンガン酸カリウム200mgを加え、0°Cで1時間攪拌反応させた。反応液が澄明になるまで35%過酸化水素水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮乾固した。残渣をエタノールから結晶化してZ', 3', 5'-O-トリアセチル-2-メチルスルホニルアデノシン212mgを得た(収率89%)。

融点 138~139°C

元素分析 C₁₇H₂₁N₅O₉S として

計算値 C, 43.29; H, 4.50; N, 14.86; S, 6.79

実測値 C, 43.41; H, 4.47; N, 14.73; S, 6.62

紫外線吸収スペクトル mm (E)

 $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 280(sh)(6800), 263(12300) $\lambda_{\text{min}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 236(3100)

15

2%エタノール/クロロホルムで溶出し、溶出液から溶媒を留去してZ', 3', 5'-O-トリアセチル-2-シアノアデノシン2.81gを得た(収率67%)。これをメタノール-水から結晶化した。

融点 114~116°C

元素分析 C₁₇H₁₈N₆O₇ · 0.5H₂O として

計算値 C, 47.75; H, 4.49; N, 19.66

実測値 C, 47.88; H, 4.41; N, 19.42

紫外線吸収スペクトル mm (E)

 $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 298(6500), 226.5(10400)

264(sh)(9970)

 $\lambda_{\text{min}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 276(4480), 241(3650) $\lambda_{\text{max}}^{\text{0.5N-HCl}}$ 296(6600), 266.5(10400)

264(sh)(9970)

 $\lambda_{\text{min}}^{\text{0.5N-HCl}}$ 277(5250), 241(3800)

質量分析スペクトル

m/e 418 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル (nujol)

2260 cm⁻¹ (-CN)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm

17

$\lambda_{\text{max}}^{\text{0.5N-HCl}}$ 278(sh)(7500), 262.5(12000)
 $\lambda_{\text{min}}^{\text{0.5N-HCl}}$ 236(3100)

質量分析スペクトル

m/e 471 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm2.16 (s, 1, 6-NH₂) 7.07 (bs, 2, 6-NH₂)

6.19 (d, 1, 1'-H) 5.96 (dd, 1, 2'-H)

5.68 (dd, 1, 3'-H) 4.41 (bs, 3, 4', 5'-H)

3.35 (s, 3, SO₂CH₃)

2.15, 2.12, 2.07 (s, 3+3+3, アセチル);

J_{1,2'} = 4.4 Hz

5字削除



Z', 3', 5'-O-トリアセチル-2-メチルスルホニルアデノシン4.71gをジメチルホルムアミドに溶解させ、シアニ化ナトリウム735mgを加え、100°Cで1時間攪拌反応させた。反応液から溶媒を留去し、残渣をクロロホルムと水で分配した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固した。残渣をクロロホルムに溶解させ、シリカゲルカラム(2.8×30cm)に負荷し、



16

8.12 (s, 1, 8-H) 6.18 (d, 1, 1'-H)

6.00 (bs, 2, 6-NH₂) 5.78 (dd, 1, 2'-H)

5.77 (dd, 1, 3'-H) 4.43 (bs, 3, 4', 5'-H)

2.17, 2.15, 2.09 (s, 3+3+3, アセチル);

J_{1,2'} = 5.4 Hz

実施例 1

Z', 3', 5'-O-トリアセチル-2-シアノアデノシン418mgを無水メタノール30mlに溶解させ、ナトリウムメトキシ30mgを加え、室温で17時間攪拌反応させた。反応液を強酸性陽イオン交換樹脂、ダウエックス50(アメリカ・ダウ・ケミカル社製)(H⁺型)で中和し、樹脂を濾去し、メタノールで洗浄し、蒸液と洗浄液を合せて濃縮乾固した。残渣をメタノール-アセトンから結晶化してアデノシン-2-カルボキシミド酸メチルエステル288mgを得た(収率88.9%)。

融点 169~170°C

元素分析 C₁₂H₁₆N₆O₅ として

計算値 C, 44.42; H, 4.99; N, 25.91



18

実験値 C, 44.54; H, 5.02; N, 25.70
 紫外線吸収スペクトル nm (ε)
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 293 (5800), 266.5 (10700), 263(sh) (10500)
 $\lambda_{\text{min}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 277 (5000), 244 (5300)

実施例 2

実施例1で得たアデノシン-2-カルボキシミ
 ト酸メチルエステル288mgをメタノール15ml
 および水10mlに溶解させ、1N塩酸を加え、室
 温で2時間攪拌反応させた。反応液を強塩基性イ
 オン交換樹脂、ダウエックス1(アメリカ、ダ
 ヴ・ケミカル社製)(重炭酸型)で中和し、樹
 脂を濾去し、メタノールで洗浄し、濾液と洗液を
 合せて濃縮乾燥した。残渣をメタノール-氷から
 結晶化してアデノシン-2-カルボン酸メチルエ
 ステル255mgを得た(収率88%)。

融点 135~137°C

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_6$ として

計算値 C, 44.31; H, 4.65; N, 21.53

実験値 C, 43.80; H, 4.52; N, 21.55

紫外線吸収スペクトル nm (ε)

(註)

19

実施例 4

2', 3', 5'-O-トリアセチル-2-シア
 デリン 1.67gを水50mlに懸濁させ、これに
 1N水酸化ナトリウム12mlを加え、室温で4日
 間反応させた。反応液をダウエックス50(H⁺
 型)で中和し、樹脂を濾去し、水で洗浄し、濾液
 と洗液を合せて濃縮し、水から結晶化してアデ
 ノシン-2-カルボキシミド570mgを得た(収率
 46%)。

融点 145~147°C

元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_5$ として

計算値 C, 42.58; H, 4.55; N, 27.09

実験値 C, 42.62; H, 4.53; N, 26.95

紫外線吸収スペクトル nm (ε)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 291 (6800), 266 (11700), 263(sh) (11400)

$\lambda_{\text{min}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 276 (5900), 243.5 (5600)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{0.5N-HCl}}$ 283-290 (6400), 267 (13700)

$\lambda_{\text{min}}^{\text{0.5N-HCl}}$ 243.5 (7400)

本化合物は血小板凝集阻止作用を示した。

特許出願人(677)ヤマサ醤油株式会社

21

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 296 (6000), 264 (10000), 260(sh) (9800)
 $\lambda_{\text{min}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 274 (4400), 242 (5000)
 紫外線吸収スペクトル (KBr)
 1730 cm^{-1} (CO)

実施例 3

実施例2で得たアデノシン-2-カルボン酸メ
 チルエステル163mgを水に懸濁させ、これに1
 N水酸化ナトリウム0.52mlを加え、室温で2時
 間攪拌反応させた。反応液を半量に濃縮し、白濁
 が生じるまでメタノールを加え、析出した結晶を
 集めてアデノシン-2-カルボン酸ナトリウム塩
 134mgを得た(収率80%)。

融点 300°C以上

元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6\text{Na} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C, 38.57; H, 3.84; N, 20.47

実験値 C, 38.27; H, 3.93; N, 20.05

紫外線吸収スペクトル (KBr) 1640 cm^{-1} (CO)

紫外線吸収スペクトル nm (ε)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 280 (sh) (5900), 262 (12300)

$\lambda_{\text{min}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 237 (5100)

(註)

20